

News Release



令和3年3月15日

各報道機関担当記者 殿

体内時計の障害が肥満をもたらすメカニズムの一端を解明

金沢大学医薬保健研究域医学系の安藤 仁教授らの共同研究グループは、**褐色脂肪細胞の体内時計が障害されると太りやすくなる**ことを明らかにしました。

生体の様々な行動や生理機能には約 24 時間を 1 周期とする概日リズム（サーカディアンリズム）が認められ、生体の恒常性の維持に役立っています。そのため、不規則な生活を続けると、身体に様々な不調をきたし、肥満や高血圧、糖尿病などの生活習慣病を発症しやすくなります。近年、概日リズムの発振機構が解明され、その本体は時計遺伝子群からなる細胞内体内時計であること、体内時計はほぼすべての細胞に備わっていること、体内時計の障害は生活習慣病の一因であることが判明しました。しかしながら、体内時計障害が生活習慣病をもたらす機序については、まだ十分には分かっていませんでした。

褐色脂肪細胞は脂肪を分解し、熱を産生することで体温を維持します。そのため、褐色脂肪細胞の機能が低い場合には、太りやすく、生活習慣病になりやすいことが知られています。体温や褐色脂肪細胞の機能には概日リズムが認められることから、本研究グループは褐色脂肪細胞の体内時計に着目し、**褐色脂肪細胞の体内時計は脂肪の利用や熱産生の概日リズムの形成に重要であり、これらのリズムが乱れた状態で高脂肪食を摂取するとより太りやすくなる**ことを見出しました。

本研究の成果は、生活リズムの乱れが肥満をもたらす機序を明らかにするとともに、**不規則な生活を送らざるを得ない人の生活習慣病の予防・治療法にも応用できる**ものと期待されます。

本研究成果は、2021 年 3 月 3 日に国際学術誌『*Molecular Metabolism*』に Accepted Article として掲載されました。

【研究の背景】

ヒトを含む動物の行動や生理機能には、約 24 時間を 1 周期とする概日リズム（サーカディアンリズム）が認められ、生体の恒常性維持に役立っています。近年、この概日リズムの発振機構が解明され、個々の細胞において時計遺伝子群からなる体内時計が時を刻んでいることが判明しました。この体内時計が乱れるいわゆる時差ぼけの状態では身体に不調をきたしますが、慢性的に時差ぼけを繰り返すシフトワーカーでは、肥満や高血圧、糖尿病などの生活習慣病も発症しやすいことが知られています。しかし、体内時計が障害されるとなぜ太りやすくなるのか、その機序については十分にはわかっていませんでした。

褐色脂肪細胞は、脂肪のエネルギーを熱に変えることで体温を維持する特殊な細胞であり、この細胞の機能は肥満度と関連することが報告されています。また、体温や褐色脂肪細胞の機能には概日リズムが知られています。そこで本研究グループは、適切な熱産生には褐色脂肪細胞の体内時計が重要であり、その体内時計が障害された場合には太りやすくなるのではないかとの仮説を立てました。

【研究成果の概要】

仮説を検証するために、褐色脂肪細胞で特異的に体内時計機能を欠損する遺伝子改変マウス（BA-Bmal1 KO マウス）を作製し解析しました。予想に反して、BA-Bmal1 KO マウスの体温の日内リズムは、体内時計機能が保たれた対照マウスとほとんど変わりがなく、通常食を与えた時には体重も同等でした。しかし、BA-Bmal1 KO マウスでは褐色脂肪組織（※1）の温度が低く、対照マウスよりも行動量が多いうえに、骨格筋のシバリング（※2）も大であることが判明しました。すなわち、BA-Bmal1 KO マウスでは褐色脂肪細胞の熱産生が低下しているために、代償的に行動量の増加やシバリングで体温を維持していることが示唆されました。また、対照マウスの褐色脂肪細胞では、脂肪の利用に関連した分子群の発現に概日リズムが認められた一方、BA-Bmal1 KO マウスではこのリズムが乱れており、細胞内のアセチル CoA（※3）量やエネルギー量も低下していました。さらに、高脂肪食を与えた場合には、BA-Bmal1 KO マウスは対照マウスよりも太りやすくなることになりました。

以上のことより、褐色脂肪細胞の体内時計は脂肪のエネルギーを熱に変換するリズムを制御しており、このリズムが障害された場合に高脂肪食を摂取すると、より太りやすくなることがわかりました。

【研究成果の意義】

現代は 24 時間社会であり、体に悪いとわかっているにもかかわらず不規則な生活を送らざるを得ない人はたくさんおられます。体内時計の中核（中枢時計）は視床下部にあり、その時刻は光刺激でセットされますが、中枢時計は睡眠・覚醒のリズムも制御することから、

そのような方々では中枢時計の乱れはやむを得ません。一方、褐色脂肪細胞の体内時計であれば、適切な食事習慣や薬物治療などにより整えることができます。本研究成果は、そのような新しい肥満の予防・治療法の開発につながることを期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業、日本医療研究開発機構、金沢大学超然プロジェクトなどの支援を受けて実施されました。

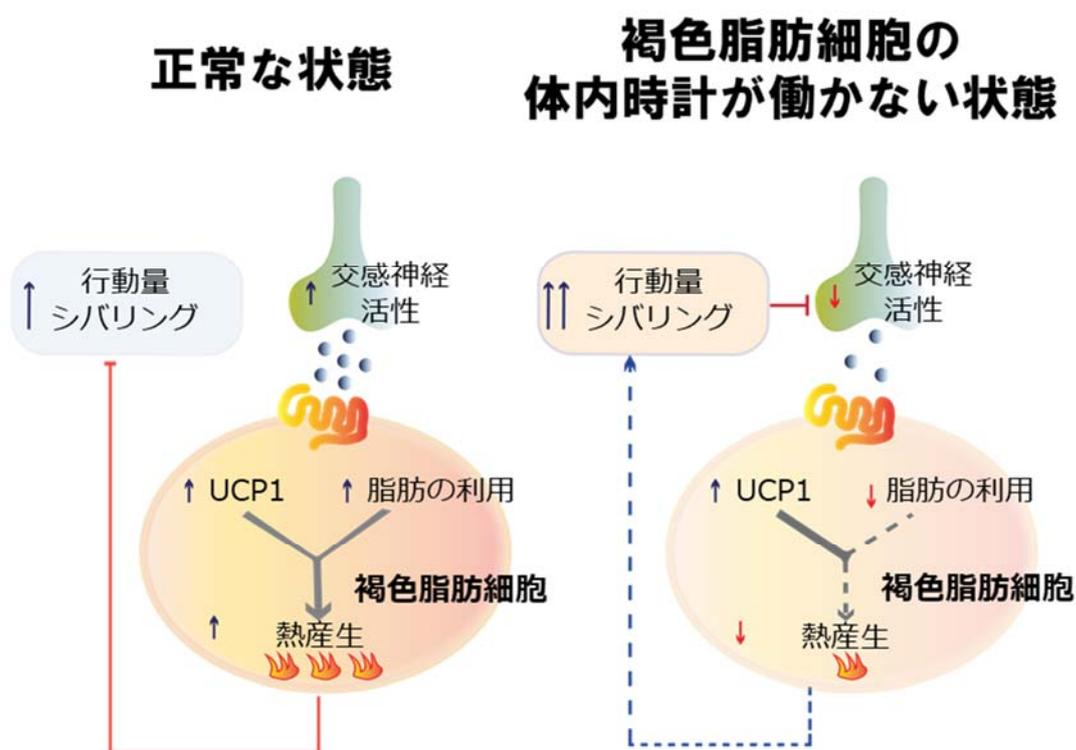


図. 正常な状態では、体温を維持するために交感神経が働き、褐色脂肪細胞において脂肪から熱へのエネルギー変換が活発になるため、行動やシバリングによる熱産生の必要性は高くない。一方、褐色脂肪細胞の体内時計が障害された場合には、褐色脂肪細胞において脂肪から熱へのエネルギー変換が適切にできなくなるため、行動やシバリングにより体温を維持するようになる。

【掲載論文】

雑誌名：Molecular Metabolism

論文名：Brown adipocyte-specific knockout of Bmal1 causes mild but significant impairment of thermogenesis in mice

(マウスにおける褐色脂肪細胞特異的 Bmal1 欠損は軽度ながら有意な熱産生の障害をもたらす)

著者名：Nazmul Hasan¹, Naoto Nagata¹, Jun-ichi Morishige¹, Md Tarikul Islam¹, Zheng Jing¹, Ken-ichi Harada¹, Michihiro Mieda¹, Masanori Ono¹, Hiroshi Fujiwara¹, Takiko Daikoku², Tomoko Fujiwara³, Yoshiko Maida⁴, Tsuguhito Ota⁵, Shigeki Shimba⁶, Shuichi Kaneko¹, Akio Fujimura⁷, Hitoshi Ando¹

(Nazmul Hasan、長田 直人、盛重 純一、Md Tarikul Islam、靖 嶺、原田 憲一、三枝 理博、小野 政徳、藤原 浩、大黒 多希子、藤原 智子、毎田 佳子、太田 嗣人、榛葉 繁紀、金子 周一、藤村 昭夫、安藤 仁)

1. 金沢大学 医薬保健研究域 医学系
2. 金沢大学 学際科学実験センター
3. 京都ノートルダム女子大学 現代人間学部
4. 金沢大学 医薬保健研究域 保健学系
5. 福井県済生会病院 内科
6. 日本大学 薬学部
7. 自治医科大学 医学部

掲載日時：2021年3月3日

DOI：10.1016/j.molmet.2021.101202

URL：https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2212877821000429

【用語解説】

※1 褐色脂肪組織

褐色脂肪細胞が塊として集積している組織であり、乳幼児やマウスでは肩甲骨間に認められる。

※2 シバリング

骨格筋のふるえのこと。ヒトのような恒温動物は、シバリングによるふるえ熱産生と褐色脂肪細胞等による非ふるえ熱産生により体温を維持している。褐色脂肪細胞の熱産

生は交感神経により制御される一方、シバリングは体性運動神経を介した反応である。

※3 アセチル CoA

生体内で脂質、糖質、アミノ酸の代謝に関連する高エネルギー化合物であり、脂肪（中性脂肪、脂肪酸）は最終的にアセチル CoA にまで代謝される。

【本件に関するお問い合わせ先】

<本研究内容に関すること>

金沢大学医薬保健研究域医学系 細胞分子機能学 教授

安藤 仁（あんどう ひとし）

TEL: 076-265-2450

Fax: 076-234-4235

E-mail: h-ando@med.kanazawa-u.ac.jp

<広報担当>

金沢大学医薬保健系事務部総務課総務係

堺 淳（さかい あつし）

Tel : 076-265-2109

E-mail : t-isomu@adm.kanazawa-u.ac.jp